EU-GMP-Leitfaden Teil II

Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung als Ausgangsstoffe

englisch / deutsch

GMP-Regularien

GMP VERLAG Peither

EU-GMP-Leitfaden Teil II
Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung als Ausgangsstoffe

Part II
Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials

Anmerkung des Verlags:
Im November 2000 veröffentlichte die ICH mit der Leitlinie Q7A *Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients* erstmals GMP-Regeln für die Wirkstoffherstellung. Diese Leitlinie wurde 2006 in den EU-GMP-Leitfaden aufgenommen als *Teil II: Mindestanforderungen für Wirkstoffe, die als Ausgangsstoffe eingesetzt werden*.

Anlage der Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 27. Mai 2015.

European Commission
Health and Consumers Directorate-General

Health Systems and Products
Medicinal Products – Quality, safety and efficacy

Brussels, 13 August 2014
Ares(2014)2674284

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4
Good Manufacturing Practice for
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Commission Européenne,
B-1049 Bruxelles
Europese Commissie,
B-1049 Brussel – Belgium.
Telephone: (32-2) 299 11 11

Status of the document:
Revision.

Reasons for changes:
A revision to section 1.2 to take into consideration the completed revision of various Annexes to the GMP guide and hence Part I can no longer be followed for active substances used at starting materials. Furthermore, clarification of the relationship between section 17 of this Part II and the forthcoming guidelines on Good Distribution Practices for active substances for medicinal products for human use has been added to section 1.2. An obsolete reference to Annex 20 in section 2.21 has been amended.

Deadline for coming into operation:
1 September 2014

Status des Dokuments:
Überarbeitung

Begründung der Änderungen:
Überarbeitung von Abschnitt 1.2 zwecks Berücksichtigung der kompletten Überarbeitung verschiedener Anhänge zum GMP-Leitfaden; somit kann bei Wirkstoffen und Ausgangsstoffen Teil I nicht länger gefolgt werden. Außerdem wurde Abschnitt 1.2 um eine Klärung der Beziehung zwischen Abschnitt 17 des vorliegenden Teil II und den demnächst erscheinenden Leitlinien für die Gute Vertriebspraxis für Wirkstoffe für Humanarzneimittel erweitert. Ein nicht mehr aktueller Verweis auf Anhang 20 in Abschnitt 2.21 wurde abgeändert.

Frist für das Inkrafttreten:
1. September 2014

Table of Contents

1 Introduction 13
1.1 Objective 14
1.2 Scope 17

2 Quality Management 27
2.1 Principles 27
2.2 Quality Risk Management 31
2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s) 32
2.4 Responsibility for Production Activities 36
2.5 Internal Audits (Self-Inspection) 39
2.6 Product Quality Review 40

3 Personnel 42
3.1 Personnel Qualifications 42
3.2 Personnel Hygiene 43
3.3 Consultants 45

4 Buildings and Facilities 46
4.1 Design and Construction 46
4.2 Utilities 50
4.3 Water 52
4.4 Containment 54
4.5 Lighting 56
4.6 Sewage and Refuse 57
4.7 Sanitation and Maintenance 57

5 Process Equipment 59
5.1 Design and Construction 59
5.2 Equipment Maintenance and Cleaning 62
5.3 Calibration 67
5.4 Computerized Systems 69

6 Documentation and Records 73
6.1 Documentation System and Specifications 73
6.2 Equipment Cleaning and Use Record. 78
6.3 Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials 79
6.4 Master Production Instructions (Master Production and Control Records). 82
6.5 Batch Production Records (Batch Production and Control Records). 86
6.6 Laboratory Control Records. 90
6.7 Batch Production Record Review. 93

7 Materials Management 95
7.1 General Controls 95
7.2 Receipt and Quarantine 97
7.3 Sampling and Testing of Incoming Production Materials 100
7.4 Storage 104
7.5 Re-evaluation 106

8 Production and In-Process Controls 107
8.1 Production Operations 107
8.2 Time Limits. 111
8.3 In-process Sampling and Controls. 112
8.4 Blending Batches of Intermediates or APIs. 116
8.5 Contamination Control 120

9 Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates 121
9.1 General 121
9.2 Packaging Materials 122
9.3 Label Issuance and Control 123
9.4 Packaging and Labelling Operations 126

10 Storage and Distribution 129
10.1 Warehousing Procedures 129
10.2 Distribution Procedures 131

11 Laboratory Controls 133
11.1 General Controls 133
11.2 Testing of Intermediates and APIs 139
11.3 Validation of Analytical Procedures 141
11.4 Certificates of Analysis 141
11.5 Stability Monitoring of APIs 144
11.6 Expiry and Retest Dating 148
11.7 Reserve/Retention Samples 150

12 Validation 152
12.1 Validation Policy 152
12.2 Validation Documentation 154
12.3 Qualification 155
12.4 Approaches to Process Validation 157
12.5 Process Validation Program 162
12.6 Periodic Review of Validated Systems 164
12.7 Cleaning Validation 165
12.8 Validation of Analytical Methods 171

13 Change Control 173

14 Rejection and Reuse of Materials 177
14.1 Rejection 177
14.2 Reprocessing 178
14.3 Reworking 180
14.4 Recovery of Materials and Solvents 182
14.5 Returns 183

15 Complaints and Recalls 185

16 Contract Manufacturers (including Laboratories) 188

17 Agents, Brokers, Traders, Distributors, Repackers, and Relabellers 191
17.1 Applicability 191
17.2 Traceability of Distributed APIs and Intermediates . . . 192
17.3 Quality Management 193
17.4 Repackaging, Relabelling and Holding of APIs and Intermediates 194
17.5 Stability 195
17.6 Transfer of Information 195
17.7 Handling of Complaints and Recalls 197
17.8 Handling of Returns 199

18 Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/Fermentation 200
18.1 General 200
18.2 Cell Bank Maintenance and Recordkeeping 208
18.3 Cell Culture/Fermentation 210
18.4 Harvesting, Isolation, and Purification 214
18.5 Viral Removal/Inactivation Steps 216

19 APIs for Use in Clinical Trials 218
19.1 General 218
19.2 Quality 220
19.3 Equipment and Facilities 222
19.4 Control of Raw Materials 223
19.5 Production 224
19.6 Validation 225
19.7 Changes 226
19.8 Laboratory Controls 226
19.9 Documentation 228

20 Glossary 229

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung ... 13
1.1 Zielsetzung ... 14
1.2 Geltungsbereich ... 17

2 Qualitätsmanagement ... 27
2.1 Grundsätze ... 27
2.2 Qualitätsrisikomanagement ... 31
2.3 Verantwortlichkeiten der Qualitäts(sicherungs)einheit(en) ... 32
2.4 Verantwortung für Produktionsaktivitäten ... 36
2.5 Interne Audits (Selbstinspektion) ... 39
2.6 Produktqualitätsüberprüfungen ... 40

3 Personal ... 42
3.1 Qualifikationen des Personals ... 42
3.2 Personalhygiene ... 43
3.3 Berater ... 45

4 Gebäude und Anlagen ... 46
4.1 Design und Bauart ... 46
4.2 Betriebsmittel ... 50
4.3 Wasser ... 52
4.4 Containment (separate Bereiche) ... 54
4.5 Beleuchtung ... 56
4.6 Abwasser und Abfall ... 57
4.7 Betriebshygiene und Wartung ... 57

5 Prozessausrüstung ... 59
5.1 Design und Bauart ... 59
5.2 Wartung und Reinigung der Ausrüstung ... 62
5.3 Kalibrierung ... 67
5.4 Computergestützte Systeme ... 69

6 Dokumentation und Protokolle 73
6.1 Dokumentationssysteme und Spezifikationen 73
6.2 Reinigung der Ausrüstung und Protokolle über den Gebrauch 78
6.3 Protokolle über Rohmaterialien, Zwischenprodukte, Kennzeichnungs- und Verpackungsmaterialien der Wirkstoffe 79
6.4 Muster-Herstellungsanweisungen (Muster-Herstellungs- und Kontrollberichte) 82
6.5 Chargenprotokolle (Protokolle über die Chargenherstellung und -prüfung) 86
6.6 Prüfprotokolle 90
6.7 Überprüfung der Chargenprotokolle 90

7 Materialmanagement 95
7.1 Allgemeine Kontrollen 95
7.2 Wareneingang und Quarantäne 97
7.3 Probenahme und Prüfung eingehender Materialien für die Produktion 100
7.4 Lagerung 104
7.5 Nachbewertung 106

8 Produktion und Inprozesskontrollen 107
8.1 Produktionsaktivitäten 107
8.2 Zeitgrenzen 111
8.3 Inprozessprobenahme und -kontrollen 112
8.4 Mischen (Verschneiden) von Zwischenprodukt- oder Wirkstoffchargen 116
8.5 Kontaminationskontrolle 120

9 Verpackung und Kennzeichnung zur Identifizierung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten 121
9.1 Allgemeine Anforderungen 121
9.2 Verpackungsmaterialien 122
9.3 Vergabe von Etiketten und Kontrolle 123
9.4 Verpackungs- und Kennzeichnungsvorgänge 126

10 Lagerung und Vertrieb 129
10.1 Lagerverfahren 129
10.2 Vertriebsverfahren 131

11 Laborkontrollen 133
11.1 Allgemeine Kontrollen 133
11.2 Prüfung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen .. 139
11.3 Validierung von Prüfverfahren 141
11.4 Analysenzertifikate 141
11.5 Stabilitätsprüfung bei Wirkstoffen 141
11.6 Festlegen von Verfalls- und Wiederholungstest-daten 148
11.7 Rückhalte-/Rückstellmuster 150

12 Validierung 152
12.1 Validierungspolitik 152
12.2 Validierungsdokumentation 154
12.3 Qualifizierung 155
12.4 Vorgehensweisen bei der Prozessvalidierung 157
12.5 Prozessvalidierungsprogramm 162
12.6 Periodische Überprüfung validierter Systeme 164
12.7 Reinigungsvalidierung 165
12.8 Validierung von Prüfverfahren 171

13 Änderungskontrolle (Change Control) 173

14 Zurückweisung und Wiederverwendung von Materialien ... 177
14.1 Zurückweisung ... 177
14.2 Aufarbeitung (reprocessing) ... 178
14.3 Umarbeitung (reworking) ... 180
14.4 Rückgewinnung von Materialien und Lösungsmitteln ... 182
14.5 Rückgaben ... 183

15 Beanstandungen und Rückrufe ... 185

16 Lohnhersteller (einschließlich Labore) ... 188

17 Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, Umverpacker und Umetikettierer ... 191
17.1 Anwendbarkeit ... 191
17.2 Rückverfolgbarkeit vertriebener Wirkstoffe und Zwischenprodukte ... 192
17.3 Qualitätsmanagement ... 193
17.4 Umverpackung, Umetikettierung und Lagerung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten ... 194
17.5 Stabilität ... 195
17.6 Weitergabe von Informationen ... 195
17.7 Umgang mit Beanstandungen und Rückrufen ... 197
17.8 Umgang mit Rückgaben ... 199

18 Spezifische Anleitung für Wirkstoffe, die mit Hilfe von Zellkulturen/Fermentation hergestellt werden ... 200
18.1 Allgemeine Anforderungen ... 200
18.2 Zellbankwartung und -protokollierung ... 208
18.3 Zellkultur/Fermentation ... 210
18.4 Ernte, Isolierung und Reinigung ... 214
18.5 Schritte zur Virusentfernung und -inaktivierung ... 216

19 Wirkstoffe zur Verwendung in klinischen Prüfungen 218
19.1 Allgemeine Anforderungen 218
19.2 Qualität 220
19.3 Ausrüstung und Anlagen 222
19.4 Prüfung von Rohmaterialien 223
19.5 Herstellung 224
19.6 Validierung 225
19.7 Änderungen 226
19.8 Prüfung 226
19.9 Dokumentation 228

20 Glossar 229

1 Introduction

This guideline was published in November 2000 as Annex 18 to the GMP Guide reflecting the EU's agreement to ICH Q7A and has been used by manufacturers and GMP inspectorates on a voluntary basis. Article 46 (f) of Directive 2001/83/EC and Article 50 (f) of Directive 2001/82/EC; as amended by Directives 2004/27/EC and 2004/28/EC respectively, place new obligations on manufacturing authorisation holders to use only active substances that have been manufactured in accordance with Good Manufacturing Practice for starting materials.

1 Einleitung

Diese Leitlinie wurde im November 2000 als Anhang 18 zum GMP-Leitfaden, der die Zustimmung der EU zu dem ICH Q7A Dokument widerspiegelt, veröffentlicht und seither von Herstellern und GMP-Inspektoraten auf freiwilliger Basis genutzt. Artikel 46 (f) der Richtlinie 2001/83/EG und Artikel 50 (f) der Richtlinie 2001/82/EG, geändert durch die Richtlinie 2004/27/EG bzw. 2004/28/EG, legt den Inhabern von Herstellungserlaubnissen als neue Verpflichtung auf, nur noch Wirkstoffe einzusetzen, die im Einklang mit den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Ausgangsstoffe hergestellt worden sind.

The directives go on to say that the principles of Good Manufacturing Practice for active substances are to be adopted as detailed guidelines. Member States have agreed that the text of former Annex 18 should form the basis of the detailed guidelines to create Part II of the GMP Guide.

Die Richtlinien sagen weiterhin aus, dass die Grundsätze der Guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe als ausführliche Leitlinien zu übernehmen sind. Die Mitgliedstaaten sind übereingekommen, dass der Text des früheren Anhangs 18 die Basis für die ausführlichen Leitlinien bilden soll, sodass er nunmehr Teil II des GMP-Leitfadens darstellt.

1.1 Objective

These guidelines are intended to provide guidance regarding Good Manufacturing Practice (GMP) for the manufacture of active substances under an appropriate system for managing quality. It is also intended to help ensure that active substances meet the requirements for quality and purity that they purport or are represented to possess.

1.1 Zielsetzung

Diese Leitlinien sollen als Anleitung bezüglich der Guten Herstellungspraxis (GMP) für die Herstellung von Wirkstoffen im Rahmen eines geeigneten Qualitätsmanagementsystems dienen. Sie sollen außerdem dabei helfen zu gewährleisten, dass alle Wirkstoffe die Anforderungen an Qualität und Reinheit erfüllen, welche sie zu besitzen vorgeben oder laut Deklaration besitzen sollen.

In these guidelines "manufacturing" includes all operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labeling, relabelling, quality control, release, storage and distribution of active substances and the related controls. The term "should" indicates recommendations that are expected to apply unless shown to be inapplicable, modified in any relevant annexes to the GMP Guide, or replaced by an alternative demonstrated to provide at least an equivalent level of quality assurance.

In diesen Leitlinien umfasst der Begriff „Herstellen" alle Abläufe von Warenannahme, Produktion, Verpackungen, Umpacken, Kennzeichnen, Umetikettieren, Qualitätskontrolle, Freigabe, Lagerung und Vertrieb von Wirkstoffen sowie die damit verbundenen Kontrollen. Der Ausdruck „sollen" weist in diesem Zusammenhang auf Empfehlungen hin, von deren Anwendbarkeit auszugehen ist, es sei denn, sie sind nachweislich nicht anwendbar oder wurden in einem relevanten Anhang des GMP-Leitfadens geändert oder durch eine Alternative ersetzt, die mindestens ein gleichwertiges Maß an Qualitätssicherung gewährleistet.

The GMP Guide as a whole does not cover safety aspects for the personnel engaged in manufacture, nor aspects of protection of the environment. These controls are inherent responsibilities of the manufacturer and are governed by other parts of the legislation.

Der GMP-Leitfaden als Ganzes deckt weder Sicherheitsaspekte bezüglich des an der Herstellung beteiligten Personals noch Umweltschutzaspekte ab. Derartige Kontrollen fallen unter die Eigenverantwortlichkeit des Herstellers und werden durch andere Rechtsvorschriften geregelt.

These guidelines are not intended to define registration requirements or modify pharmacopoeial requirements and do not affect the ability of the responsible competent authority to establish specific registration requirements regarding active substances within the context of marketing/manufacturing authorisations. All commitments in registration documents must be met.

Diese Leitlinien beabsichtigen nicht, Zulassungsanforderungen zu definieren oder Arzneibuchanforderungen zu modifizieren und greifen nicht in die Möglichkeit der zuständigen Behörde ein, spezifische Anforderungen bezüglich der Wirkstoffe im Zusammenhang mit Zulassungen/Herstellungserlaubnissen zu stellen. Sämtliche aus Zulassungsanforderungen hervorgehende Verpflichtungen sind einzuhalten.

Table 1: Application of this Guide to API Manufacturing

Type of Manufacturing	Application of this Guide to steps (shown in grey) used in this type of manufacturing				
Chemical Manufacturing	Production of the API Starting Material	Introduction of the API Starting Material into process	Production of Intermediate(s)	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API derived from animal sources	Collection of organ, fluid, or tissue	Cutting, mixing, and/or initial processing	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API extracted from plant sources	Collection of plant	Cutting and initial extraction(s)	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
Herbal extracts used as API	Collection of plants	Cutting and initial extraction		Further extraction	Physical processing, and packaging
API consisting of comminuted or powdered herbs	Collection of plants and/or cultivation and harvesting	Cutting/ comminuting			Physical processing, and packaging
Biotechnology: fermentation/ cell culture	Establishment of master cell bank and working cell bank	Maintenance of working cell bank	Cell culture and/or fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
"Classical" Fermentation to produce an API	Establishment of cell bank	Maintenance of the cell bank	Introduction of the cells into fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging

Increasing GMP requirements

Tabelle 1: Anwendung dieses Leitfadens auf die Wirkstoffherstellung

Herstellungstyp	**Anwendung des Leitfadens auf Schritte (grau markiert) des jeweiligen Herstellungstyps**				
chemische Herstellung	Produktion des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (API starting Material)	Einbringen des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (API starting material) in den Prozess	Produktion von Zwischenprodukt(en)	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
aus tierischen Quellen stammender Wirkstoff	Gewinnung des Organs, der Flüssigkeit oder des Gewebes	Zerlegung, Mischen und/oder initiale Verarbeitung	Einbringen des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (API starting material) in den Prozess	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
aus pflanzlichen Quellen extrahierter Wirkstoff	Gewinnung der Pflanzen	Zerlegung und initiale Extraktion(en)	Einbringen des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (API starting Material) zum Prozess	Isolierung und Reinigung	Physikalische Verarbeitung und Verpackung
als Wirkstoff verwendete Kräuterextrakte	Gewinnung der Pflanzen	Zerschneiden und initiale Extraktion(en)	–	weitere Extraktion	physikalische Verarbeitung und Verpackung
aus zerkleinerten oder pulverisierten Kräutern bestehender Wirkstoff	Gewinnung der Pflanzen und/oder Anbau und Ernte	Zerschneiden/ Zerkleinerung	–	–	physikalische Verarbeitung und Verpackung
Biotechnologie: Fermentation/ Zellkultur	Anlegen einer Masterzellbank und einer Arbeitszellbank	Pflege der Arbeitszellbank	Zellkultur und/oder Fermentation	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
„klassische" Fermentation zur Wirkstoffherstellung	Anlegen einer Zellbank	Pflege der Zellbank	Zugabe der Zellen zur Fermentation	Isolierung und Reinigung	Physikalische Verarbeitung und Verpackung

Zunehmende GMP-Anforderungen

2 Quality Management

2.1 Principles

2.10 Quality should be the responsibility of all persons involved in manufacturing.

2.11 Each manufacturer should establish, document, and implement an effective system for managing quality that involves the active participation of management and appropriate manufacturing personnel.

2.12 The system for managing quality should encompass the organisational structure, procedures, processes and resources, as well as activities necessary to ensure confidence that the API will meet its intended specifications for quality and purity. All quality related activities should be defined and documented.

2 Qualitätsmanagement

2.1 Grundsätze

2.10 Alle an der Herstellung beteiligten Personen sollten für die Qualität verantwortlich sein.

2.11 Jeder Hersteller sollte ein effektives Qualitätsmanagementsystem erstellen, dokumentieren und umsetzen, an dem das Management und das entsprechende Herstellungspersonal aktiv beteiligt sind.

2.12 Das Qualitätsmanagementsystem sollte die Organisationsstruktur, Verfahren, Prozesse und Ressourcen sowie alle Aktivitäten umfassen, die notwendig sind, um sicherzustellen, dass der Wirkstoff die vorgesehenen Spezifikationen für Qualität und Reinheit erfüllt. Alle qualitätsrelevanten Aktivitäten sollten definiert und dokumentiert werden.

14 Rejection and Re-Use of Materials

14.1 Rejection

14.10 Intermediates and APIs failing to meet established specifications should be identified as such and quarantined. These intermediates or APIs can be reprocessed or reworked as described below. The final disposition of rejected materials should be recorded.

14 Zurückweisung und Wiederverwendung von Materialien

14.1 Zurückweisung

14.10 Zwischenprodukte und Wirkstoffe, die festgelegte Spezifikationen nicht erfüllen, sollten als solche ausgewiesen und unter Quarantäne gestellt werden. Diese Zwischenprodukte oder Wirkstoffe können wie nachstehend beschrieben aufgearbeitet oder **umgearbeitet** werden. Die endgültige Verfügung über zurückgewiesene Materialien sollte dokumentiert werden.

14.2 Reprocessing

14.20 Introducing an intermediate or API, including one that does not conform to standards or specifications, back into the process and reprocessing by repeating a crystallization step or other appropriate chemical or physical manipulation steps (e.g., distillation, filtration, chromatography, milling) that are part of the established manufacturing process is generally considered acceptable. However, if such reprocessing is used for a majority of batches, such reprocessing should be included as part of the standard manufacturing process.

14.2 Aufarbeitung (reprocessing)

14.20 Ein Zwischenprodukt oder einen Wirkstoff, einschließlich eines solchen das/der den Standards oder Spezifikationen nicht entspricht, wieder in den Prozess zurückzuführen und eine Aufarbeitung vorzunehmen durch Wiederholung eines Kristallisationsschrittes oder anderer geeigneter chemischer oder physikalischer Manipulationsschritte (z.B. Destillation, Filtration, Chromatographie, Mahlen), die Teil des festgelegten Herstellungsprozesses sind, wird generell als zulässig angesehen. Wird eine derartige Aufarbeitung jedoch bei einer Mehrzahl der Chargen angewandt, sollte sie zum Bestandteil des standardmäßigen Herstellungsprozesses gemacht werden.